

## Лечение артериальной гипертензии и доказательная медицина

А.И. Дядык, А.Э. Багрий, М.В. Хоменко

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериальная гипертензия, лечение, доказательная медицина

В настоящее время в формировании подходов к лечению артериальной гипертензии (АГ) (как и в других областях клинической медицины) главная роль отводится данным, полученным в рамках так называемой доказательной медицины (медицины, основанной на доказательствах, «evidence-based medicine»). Именно данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и результаты их метаанализов во всем мире сейчас рассматриваются как наиболее весомые аргументы для выработки стратегии лечения различных заболеваний [3, 4, 11].

Роль доказательной медицины в создании современных рекомендаций по лечению АГ невозможно переоценить. Все действующие сейчас рекомендации европейских экспертов и экспертов США, а также принятые в Украине в 2004 г. новые рекомендации по лечению АГ базируются на результатах многочисленных РКИ; данные доказательной медицины служат основой для выбора стратегии и тактики антигипертензивной терапии во всем мире. Как отметил один из крупных специалистов в области АГ А. Zanchetti [14], «мы вправе гордиться тем, что область антигипертензивной терапии является первенствующей среди других областей лечения сердечно-сосудистых заболеваний в отношении объемов проведенных РКИ с использованием так называемых жестких первичных конечных точек (включающих смертельные и несмертельные инсульты, смертельные и несмертельные инфаркты, сердечно-сосудистую и общую смертность)».

Мы сочли необходимым кратко представить взгляды ведущих экспертов на этапы развития и перспективы доказательной медицины в области АГ.

Первым этапом исследований доказательной медицины в области АГ было получение ответов на вопросы «Лечить АГ или нет?», «Лечить АГ у пожилых или нет?», «Лечить изолированную систолическую АГ или нет?». Еще в начале второй половины XX века, до проведения первых РКИ в области лечения АГ, в мире было широко распространена точка зрения о том, что повышение артериального давления (АД) часто является благоприятным механиз-

мом, позволяющим поддерживать кровоток в жизненно важных органах (головной мозг, почки) при развитии снижения их перфузии. Мнение многих ведущих кардиологов состояло в том, что «...АГ может быть важным компенсаторным механизмом, в который не следует вмешиваться, даже если у нас будут возможности это сделать». Здесь следует отметить, что даже сам термин «эссенциальная АГ» (который сейчас используется для выделения первичной АГ от вторичных, симптоматических АГ) исходно подчеркивал необходимый, компенсаторный характер повышения АД (англ. *essential* – важный, необходимый) [10].

С 1965 по 1992 г. были проведены 17 крупных РКИ, включивших 47 653 пациента с АГ, где активная антигипертензивная терапия (чаще – диуретиками,  $\beta$ -адреноблокаторами, реже – препаратами центрального действия) сравнивалась с плацебо. Результаты этих исследований показали бесспорное улучшение сердечно-сосудистого прогноза как при АГ с повышением систолического и диастолического АД (систола-диастолической АГ), так и при изолированной систолической АГ или АГ у пожилых [12]. Убедительные данные этих РКИ позволили сделать вывод, что лечить все оценивавшиеся варианты АГ необходимо, поскольку это позволяет значительно уменьшить риск смертельных и несмертельных инсультов (на 30–40 %), в несколько меньшей степени снизить риск развития смертельных и несмертельных осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) (на 14–25 %), отчетливо уменьшить сердечно-сосудистую и общую смертность. Успех первых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований в области лечения АГ во многом способствовал формированию концепции доказательной медицины и выделению ее в отдельную медицинскую дисциплину [5, 6].

Вторым этапом исследований доказательной медицины в области АГ было решение вопроса «Какой антигипертензивный препарат лучше?». Вопрос о благоприятном влиянии снижения АД у лиц с АГ при применении давно используемых препаратов

Таблица 1

*Особенности и проблемы протоколов современных крупных РКИ, в которых сравниваются различные активные антигипертензивные препараты (адаптировано из А. Zanchetti, 2005)*

Большой объем исследований, высокая стоимость и сложность протокола.  
 Отбор в исследование пациентов с исходно более высоким риском (для которых можно ожидать более высокой частоты сердечно-сосудистых осложнений, что облегчит выявление значимых отличий между группами).  
 Учет в качестве результатов более мягких первичных конечных точек с большим количеством компонентов (например, с включением случаев развития стенокардии, необходимости в процедурах коронарной реваскуляризации, развития клинических проявлений сердечной недостаточности и др.).  
 Частое формулирование выводов на основе вторичных конечных точек (или даже компонентов вторичных конечных точек).  
 Применение для достижения целевых уровней АД комбинаций антигипертензивных препаратов (иногда комбинаций, не являющихся оптимальными для данного класса лекарственных средств, иногда – с устаревшими препаратами).

(диуретиков,  $\beta$ -адреноблокаторов, препаратов центрального действия) был уже решен. Однако с появлением более новых антигипертензивных средств (блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента,  $\alpha$ -адреноблокаторов, позднее – антагонистов рецепторов ангиотензина II) возник новый вопрос: все ли препараты в равной степени благоприятно влияют на прогноз при одинаковой степени снижения АД? Вопрос о том, какой антигипертензивный препарат лучше, оказался значительно более сложным, чем вопрос о целесообразности лечения АГ вообще, поскольку возможные отличия в степени благоприятного эффекта между двумя активными ветвями терапии значительно меньше (и, следовательно, сложнее выявляются), чем те, что были ранее отмечены в РКИ с плацебо [8, 13]. К настоящему моменту уже проведено около 20 РКИ, где сравнивались эффекты нескольких антигипертензивных препаратов. В протоколах большинства из этих исследований с целью создания статистической силы, достаточной для демонстрации потенциальных небольших отличий в благоприятных эффектах антигипертензивных препаратов, были предусмотрены специальные подходы (табл. 1).

Несмотря на использование разных подходов, проводившиеся за последние годы РКИ со сравнением эффектов различных антигипертензивных лекарственных средств пока не позволили дать однозначного и общепризнанного ответа на вопрос о преимуществах того или иного препарата. Резуль-

таты многочисленных РКИ в области АГ регулярно суммируются экспертами Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, которые пытаются максимально уменьшить возможные слабые стороны каждого отдельного РКИ, объединяя их в так называемые метаанализы. Подобные метаанализы выполняются и другими группами исследователей. В недавнем метаанализе Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, который во многом определил подходы к формулированию Европейских рекомендаций по лечению АГ (2003), отмечается, что само снижение АД является наиболее важным фактором, обуславливающим благоприятные эффекты антигипертензивной терапии [4]. Однако метаанализы (как и отдельные РКИ) также имеют определенные ограничения (например, связанные с отбором исследований для анализа), и, вероятно, тонкие отличия во влияниях различных антигипертензивных препаратов в этих метаанализах могут не улавливаться. Действительно, два недавних метаанализа продемонстрировали, что блокаторы кальциевых каналов могут быть более эффективными в предупреждении инсультов [2], и что атенолол в лечении АГ менее благоприятен, чем другие препараты [5].

Перечисленные в табл. 1 особенности протоколов РКИ, проводившихся в последнее время, создали достаточно большие сложности при интерпретации их результатов. В качестве примеров имеющих сложностей приведем два из широко обсуждаемых сейчас аргументов.

1. Во многих недавних РКИ не удавалось достичь идентичности уровней АД в группах сравнения (табл. 2). Это рассматривается сейчас как важный фактор, усложняющий оценку результатов. Значение этого фактора нередко недооценивается. Ошибочно представляется, что различия в уровнях систолического АД между группами, составляющие 2–3 мм, не оказывают существенного влияния на выявляемые различия в прогнозе. Однако для больших групп пациентов, особенно для лиц с более высоким риском (именно такие большие и отбирались для участия в РКИ), такие небольшие различия АД могли приводить к существенным отличиям в частоте анализированных осложнений (первичных и вторичных конечных точек). Кроме того, даже если в сравниваемых группах достигнуты и поддерживаются идентичные средние значения АД, все же невозможно исключить различия между группами в характере распределения уровней АД внутри групп (например, при одинаковых средних величинах АД в группе А по сравнению с группой В могут быть больше доли больных и с более высокими, и с бо-

Таблица 2  
Различия достигнутых уровней АД в группах, получавших разные антигипертензивные препараты, по данным некоторых недавних РКИ (адаптировано из А. Zanchetti, 2005)

| Исследование | Лечение (препарат 1 – препарат 2) | Различия АД (препарат 1 – препарат 2) |       |
|--------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-------|
|              |                                   | САД                                   | ДАД   |
| ALLHAT       | Лизиноприл–хлорталидон            | + 2,3                                 | + 0,2 |
| ALLHAT       | Амлодипин–хлорталидон             | + 1                                   | - 0,6 |
| ALLHAT       | Лизиноприл–амлодипин              | + 1,3                                 | + 0,8 |
| ALLHAT       | Доксазозин–хлорталидон            | + 3                                   | 0     |
| ANBP2        | Эналаприл–гидрохлоротиазид        | - 1,4                                 | 0     |
| CAPP         | Каптоприл–диуретик/β-АБ           | - 3                                   | + 1   |
| STOP-2       | ИАПФ–диуретик/β-АБ                | < 1                                   | < 1   |
| STOP-2       | БКК–диуретик/β-АБ                 | < 1                                   | < 1   |
| STOP-2       | ИАПФ – БКК                        | 0                                     | + 1,3 |
| UKPDS        | Каптоприл–атенолол                | + 1                                   | + 2   |
| CONVINCE     | Верапамил–диуретик/β-АБ           | - 1                                   | - 0,7 |
| ELSA         | Лацидипин–атенолол                | - 0,6                                 | - 0,2 |
| INSIGHT      | Нифедипин–гидрохлоротиазид        | < 1                                   | < 1   |
| NORDIL       | Дилтиазем–диуретик/β-АБ           | + 3                                   | < 1   |
| LIFE         | Лосартан–атенолол                 | - 1                                   | - 0,2 |
| SCOPE        | Кандесартан–контроль              | - 3,2                                 | - 1,6 |
| VALUE        | Валсартан–амлодипин               | + 2,2                                 | + 1,6 |

**Примечание.** ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БКК – блокатор кальциевых каналов; β-АБ – β-адреноблокатор.

лее низкими уровнями АД), что, естественно, также может повлиять на учет результатов.

2. Еще одной проблемой РКИ, на которую обращают внимание эксперты, является то, что эти исследования воссоздают у нас ложное ощущение гомогенности пациентов с АГ. В то же время известно, что фактически больные, даже имеющие АГ одинаковой степени выраженности, весьма гетерогенны в отношении патофизиологических механизмов развития АГ (в том числе генетических механизмов), в отношении особенностей и характера прогрессирования сосудистых поражений, и, наконец, в отношении ответа на тот или иной антигипертензивный препарат. Предположения о том, что используемый в исследовании режим лечения будет оказывать достаточно однородное влияние на всех пациентов, а также о том, что результаты исследования могут затем быть применимы к любому из подобных больных, являются, по мнению этих комментаторов, достаточно существенными упрощениями. Так, М.Н. Alterman [1] сравнивает гетерогенность АГ с гетерогенностью лихорадки. Этот автор указывает на абсурдность проведения рандомизированного исследования у лиц с лихорадкой, где сравнивались бы две группы, одна из которых по-

лучала бы антибиотик, а другая – метотрексат. Отмечая чрезмерную гиперболизацию этого примера, приходится признавать, что гетерогенность больных с АГ усложняет трактовку результатов РКИ.

Ни в коей мере не отрицая значимость данных, получаемых в РКИ и, наоборот, всячески подчеркивая важность принципов доказательной медицины, многие из экспертов указывают, что проведение РКИ, где просто сравниваются эффекты разных антигипертензивных препаратов на прогноз при АГ, вероятно, себя во многом исчерпало. Обсуждаются новые подходы продвижения доказательной медицины в области лечения АГ [1, 3].

В современной кардиологии широко используется понятие «сердечно-сосудистого континуума». Под этим термином понимают достаточно универсальную последовательность этапов прогрессирования сердечно-сосудистых поражений: от факторов сердечно-сосудистого риска к субклиническим органным поражениям, далее – к клинически явным поражениям, сердечно-сосудистым осложнениям, и, наконец, к смерти (см. рисунок). Понятие «континуум» (англ. *continuum* – непрерывность) не ограничивается кардиологической практикой; подобным же образом представляют в последнее время этапность развития других поражений (например, «пульмонологический континуум», «нефрологический континуум») [14].

Одним из перспективных направлений доказательной медицины в лечении АГ может быть оценка дополнительных эффектов антигипертензивных препаратов (в особенности на ранних этапах формирования АГ). Полагают, что влияние антигипертензивной терапии на прогноз может иметь неодинаковый характер у пациентов, находящихся на разных этапах сердечно-сосудистого континуума. Так, у больных с уже имеющимися клинически явными сердечно-сосудистыми поражениями, а также у лиц с осложнениями, благоприятное влияние на прогноз оказывает в большей степени именно снижение АД *per se* (благоприятные органопротекторные эффекты препаратов, возможно, просто не успевают развиться до степени, которая может быть выявлена в РКИ). На ранних же этапах континуума, как предполагают, наряду с благоприятным антигипертензивным эффектом (а возможно, даже в первую очередь) будут важны дополнительные протекторные эффекты препаратов. Полагают, что в дальнейших исследованиях будет важным установление особенностей, выраженности и прогностической значимости дополнительных эффектов с оценкой так называемых промежуточных или суррогатных конечных точек (таких как количество случаев сахарного диа-

бета *de novo*, влияние на метаболический синдром, на гипертрофию левого желудочка, на уровни клубочковой фильтрации и микроальбуминурию, толщину каротидных интимы/медии, интеллектуальную/когнитивную функцию) [9, 10, 14, 15].

Широко распространена точка зрения о том, что промежуточные конечные точки не могут заменить «золотой стандарт», которым являются «жесткие» конечные точки. В качестве классических примеров приводятся данные исследований CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial), где антиаритмические препараты I класса показали неблагоприятное влияние на прогноз при наличии выявлявшихся ранее положительных эффектов на «суррогатные» параметры аритмогенеза; и HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study), в котором показаны негативные эффекты гормонозамещающей терапии на сердечно-сосудистый прогноз у женщин при наличии у этого лечения положительного влияния на факторы сердечно-сосудистого риска [3, 7, 15]. Однако ситуация с антигипертензивной терапией не сопоставима с приведенными примерами, поскольку все широко используемые антигипертензивные препараты уже убедительно продемонстрировали высокую степень безопасности во многих РКИ (включающих более 160 000 больных). Таким образом, на более детальную оценку перечисленных

выше дополнительных эффектов антигипертензивных препаратов и предлагается направить часть дальнейших исследований в рамках доказательной медицины при АГ [7].

Другим перспективным направлением доказательной медицины в лечении АГ считают оценку влияния на прогноз уже не изолированной антигипертензивной терапии, а комбинации антигипертензивной терапии с другими подходами, направленными на снижение сердечно-сосудистого риска. Примером таких исследований может быть недавнее с успехом завершившееся исследование ASCOT-LLA, где оценивалось влияние на прогноз комбинации антигипертензивной терапии с низкой дозой статина [1, 3, 4]. Полагают, что в настоящее время мы, возможно, стоим на пороге серии подобного рода исследований.

С учетом данных о том, что не более 1/3 пациентов имеет хороший ответ на любой из базисных классов антигипертензивных препаратов, для практикующего врача актуальность выбора наиболее эффективного препарата для монотерапии АГ значительно уменьшилась. Во многих случаях в качестве первого выбора используется сразу комбинированная антигипертензивная терапия. Возможно, что установление прогностически наиболее оправданных комбинаций антигипертензивных препаратов

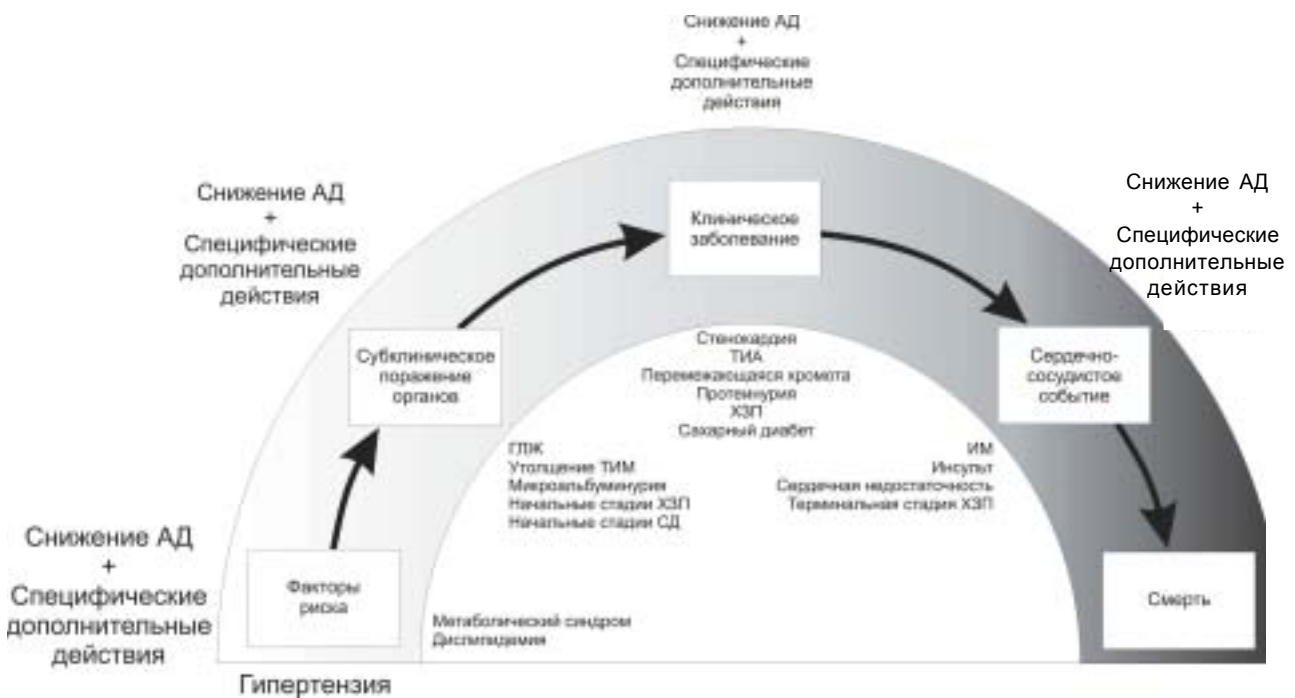


Рисунок. Схема сердечно-сосудистого континуума. ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ТИМ – толщина интимы-медии, ХЗП – хронические заболевания почек, СД – сахарный диабет, ТИА – транзиторные ишемические атаки, ИМ – инфаркт миокарда.

составит еще одно из направлений доказательной медицины в лечении АГ (прообразом таких исследований является ASCOT-BPLA, где сравнивалось влияние на прогноз двух вариантов комбинированной антигипертензивной терапии) [14].

## Литература

1. Alterman M.H. Hypertension, silver bullets and faded dreams // J. Hypertension. – 2004. – Vol. 22, № 12. – P. 2263-2264.
2. Aneli F., Verdecchia R.G.P., Gattobigio R. et al. Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension. A meta-analysis of 13 studies with 103 793 subjects // J. Hypertension. – 2004. – Vol. 17. – P. 817-822.
3. Beilin L.J. Hypertension research in the 21st century: where is a gold? // J. Hypertension. – 2004. – Vol. 22. – P. 2243-2251.
4. Blood pressure lowering treatment trialist' collaboration effects of different blood pressure lowering regimes on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trial // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 11527-15353.
5. Carlberg B., Samuelsson O., Lindholm L.H. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 1684-1689.
6. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The JNC-7 on the prevention, detection, evaluation and treatment of hypertension // J. Amer. Med. Ass. – 2003. – Vol. 289. – P. 2560-2572.
7. Hulley S., Grady D., Bush T. et al. Randomized trial of oestrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study (HERS) Research Group // J. Amer. Med. Ass. – 1998. – Vol. 280. – P. 605-613.
8. Kaplan N.M. The meaning of ALLHAT // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 233-234.
9. Messerli F.H., Grossman E., Leonetti G. Antihypertensive therapy and new onset diabetes // J. Hypertension. – 2004. – Vol. 22. – P. 1845-1847.
10. Opie L.H., Schall R. Old antihypertensive and new diabetes // J. Hypertension. – 2004. – Vol. 22. – P. 1453-1458.
11. Staessen J.A., Gasowsky J., Wang J.G. et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of out-come trials // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 865-872.
12. Staessen J.A., Wang J.G., Thijs L. Cardiovascular prevention and blood and blood pressure reduction: a qualitative overview updated until 1 March, 2003 // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 1055-1076.
13. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitors or calcium channel blockers vs diuretics: The Antihypertensive and Lipid Lowering to treatment prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // J. Amer. Med. Ass. – 2002. – Vol. 288. – P. 2981-2997.
14. Zanchetti A., Hansson L., Clement D. et al. Benefits and risk of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 797-804.
15. Zanchetti A. Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? // J. Hypertension. – 2005. – Vol. 23. – P. 1113-1120.

Поступила 23.02.2006 г.

## Treatment of arterial hypertension and evidence-based medicine

A.I. Dyadyk, A.E. Bagriy, M.V. Khomenko

*The article is devoted to the contemporary approaches to antihypertensive therapy based on the data of prospective randomized controlled trials (RCT) and results of their meta-analysis. Detailed RCT evaluation on the effectiveness of different antihypertensive treatment regimes performed during last time is represented. The investigations of the additional effects of antihypertensive drugs in the early stages of arterial hypertension and possibility of antihypertensive treatment combined with other additive approaches (as statins) to decrease cardiovascular risk are estimated as a perspective direction of antihypertensive treatment studies in future.*